AUS DER PROV. HEIL- U. PFLEGEANSTALT ZU BONN A. RH.
DIREKTOR: PROF. DR. POHLISCH

BEITRAG ZUM CUSHING'SCHEN SYNDROM

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

RHEINISCHEN
FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT IN BONN

VORGELEGT VON

CURT SCHMIDT
ASSISTENZARZT DER PROV. HEIL- UND PFLEGEANSTALT
ZU BONN

BONN A. RHEIN 1936

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Universität Bonn
Referent: Prof. Dr. Pohlisch

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus „Klinische Wochenschrift", 1936, Heft 40
(Verlag von Julius Springer, Berlin W 9)

CUSHING führt das von ihm im Jahre 1932 als *„pituitary basophilism"* beschriebene und jetzt allgemein als *Morbus Cushing (M. C.)* bezeichnete Krankheitsbild auf eine Störung des Hypophysen-Zwischenhirnsystems zurück, besonders auf die Wirkung der basophilen Zellen, deren Überfunktion er im endokrinen Haushalt eine überragende Bedeutung zumißt. So spricht er überhaupt von der Hypophyse als dem „conductor of the endocrine orchestra". Autoptisch fand er in 6 von 10 zur Autopsie gekommenen einschlägigen Fällen ein basophiles Adenom der Hypophyse, in 2 weiteren Fällen einen Hypophysentumor, der nicht differenziert wurde. Diese Ansicht CUSHINGS ist bisher nicht unwidersprochen geblieben. BAUER sieht in dem Krankheitsbilde auf Grund seiner Beobachtung von Nebennierenrindentumoren den Ausdruck für die Überfunktion der Nebennierenrinde, und er bezeichnet es als sekundären (hypophysären) Interrenalismus, wodurch er zum Ausdruck bringen will, daß das Krankheitsbild durch eine hypophysär bedingte Nebennierenrindenüberfunktion hervorgerufen wird. KRAUS hingegen sieht in der Störung des Fettcholesterinstoffwechsels die Hauptursache des Syndroms. Er hält das basophile Adenom nur für eine sekundäre, kompensatorische Erscheinung. Er weist besonders darauf hin, daß einschlägige Fälle bekannt sind, die klinisch das Bild des M. C. darboten, ohne daß ein basophiles oder aber ein anderes Adenom gefunden wurde, und daß andererseits auch sichere basophile Adenome existieren, ohne daß sie klinisch das *Cushingsche Syndrom* aufwiesen. Hierzu sei bemerkt, daß SIMMONDS im Jahre 1916 2 Fälle mit großen basophilen Adenomen fand, die klinisch das Bild der *Simmondsschen Kachexie* dargeboten hatten. Allerdings waren hier die anderen Zellbestandteile der Hypophyse, die ja für einzelne Symptome des M. C. auch von Bedeutung sein dürften, durch das basophile Adenom vollkommen verdrängt. Trotz dieser Einwände ist das *Cushingsche Syndrom* klinisch ein klar umrissener Krankheitsbegriff, der auch in

der Mehrzahl der Fälle auf ein basophiles Adenom zurückgeführt werden kann. Hierfür spricht auch die Zusammenstellung von RAAB, aus der sich ergibt, daß in 23 sezierten Fällen 15mal ein basophiles Adenom bestand.

Basophile Adenome sind selten, und ehe die in der ziemlich großen Literatur dieses Gebietes sich oft widersprechenden Ansichten auf einen einheitlichen Nenner gebracht werden können, bedarf es noch weiterer eingehenderer Untersuchungen dieses Syndroms; diesem soll vorliegende Arbeit dienen. Es soll über einen Fall berichtet werden, den ich über mehrere Monate zu beobachten Gelegenheit hatte, und der einer eingehenden klinischen Untersuchung unterzogen wurde.

In der speziellen Ausarbeitung bin ich durch die Laboratorien der Herren Prof. BÜRGER (Fettstoffwechseluntersuchung), Prof. DEUTICKE (Calcium-Phosphoruntersuchungen), Prof. HAUPT (gynäkologische sowie Hormonuntersuchung), Prof. JANKER (Röntgenuntersuchung) und Dr. habil. A. JORES, Rostock (Hormonuntersuchungen) in dankenswerter Weise unterstützt worden.

Anamnese: Frau Anna D., 61 Jahre, wurde der Anstalt im Jahre 1935 wegen „Arteriosclerosis cerebri mit dementem Symptomenkomplex" überwiesen. Aus den Krankengeschichten der Universitätsnervenklinik Köln a. Rh., der Prov.-Heil- und Pflegeanstalt Galkhausen und der Med. Poliklinik des Bürgerhospitals Köln sind folgende anamnestische Daten anzuführen: Vater starb mit 64 Jahren an Herzschlag; er hatte schon lange vorher Herzbeschwerden. Ebenfalls starb eine Schwester mit 41 Jahren an einem Herzleiden. Familie sonst o. B. Pat. selbst war nie ernstlich krank. Menarche mit 20 Jahren. Periode immer regelmäßig. Alle Geburten normal. mit 40 Jahren sistierte die Periode. In der Folgezeit starke Gewichtszunahme. Seit dieser Zeit soll die Pat. zuckerkrank sein. Damals zum ersten Male Verwirrtheitszustand 4—5 Tage dauernd. 1917 (42 Jahre) 4 Wochen dauernder „Verstimmungszustand mit vielen reaktiven Zügen". 1919 (44 Jahre) „depressives Zustandsbild mit hypochondrischen Beschwerden". Seit 1933 des öfteren Verwirrtheits- und Erregungszustände, Pat. versagte im Haushalt, konnte mit dem Geld nicht mehr umgehen. Von da ab fast dauernd mit kurzen Unterbrechungen in Krankenanstalten. Die damalige Diagnose des Deutzer Krankenhauses: „pluriglanduläre Korrelationsstörung, hochgradige Fettleibigkeit, Herzinsuffizienz". Blutdruck 175/90 mm Hg. Im Dezember 1933 im schweren Erregungszustand mit Desorientiertheit („Dämmerzustand") in die Universitätsnervenklinik Köln a. Rh. eingeliefert. Blutdruck 220/130 mm Hg. Nach Abklingen des Erregungszustandes psychisch stumpfeuphorisch, mangelhaft orientiert, oft auch nörglerisch. Oktober 1934 (59 Jahre) wieder Verwirrtheitszustand, Pat. fand ihr Bett und ihren Platz am Tisch nicht, trank unheimlich viel. Heißhunger, sie nahm anderen Patienten die Speisen fort. Blutdruck 175/100 mm Hg. Blutzucker 406 mg%. Diätetische Einstellung wegen des psychischen Zustandes unmöglich. Sie erhielt täglich 30 E. Insulin. Kardial stark dekompensiert. Sie wurde in diesem Zustande in die Anstalt eingeliefert.

Befunde. Psychisch: Zusammenfassend läßt sich sagen: Pat. ist in örtlicher und zeitlicher Beziehung ausreichend orientiert. Sie zeigt deutliche Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörungen, Urteilsschwäche, gleichgültig euphorische Stimmungslage ab-

wechselnd mit leichteren traurigen Verstimmungen, emotionelle Schwäche, Reizbarkeit, Sammeltrieb. Wie aus der Anamnese hervorgeht, standen im Beginn der Erkrankung die psychischen Erscheinungen überhaupt im Vordergrunde.

In der Literatur hat zunächst CUSHING selbst auf psychische Störungen hingewiesen (Fall 11). Es bestand große Ermüdbarkeit, Energielosigkeit, mangelnde Konzentrationsfähigkeit, Reizbarkeit und Depression. DATTNER teilt 2 Fälle mit, davon hatte einer Depressionszustände mit Suicidtendenzen, ein anderer melancholische Zustände mit Zwangszuständen wie nach abgelaufener Encephalitis. 2 Fälle von RUTISHAUSER weisen ebenfalls psychische Störungen auf. Diese psychischen Veränderungen sind nicht näher analysiert. Für die Erklärung läßt sich ein einheitlicher Gesichtspunkt nicht gewinnen, da die Hypertonie, die Herzinsuffizienz, die Arteriosklerose, der Diabetes und die anderen endokrinen Störungen, wie Fettsucht usw., alle für sich mit psychischen Veränderungen ähnlich den beschriebenen, einhergehen können. Da speziell über hypophysäre Krankheitsbilder von psychiatrischer Seite noch sehr wenig faßbares, kritisch gesichtetes Material vorliegt, sollen die psychischen Erscheinungen nach dieser Richtung hin nicht näher erörtert werden. Doch gehören psychische Erscheinungen, wie die beschriebenen, offenbar zum Krankheitsbild.

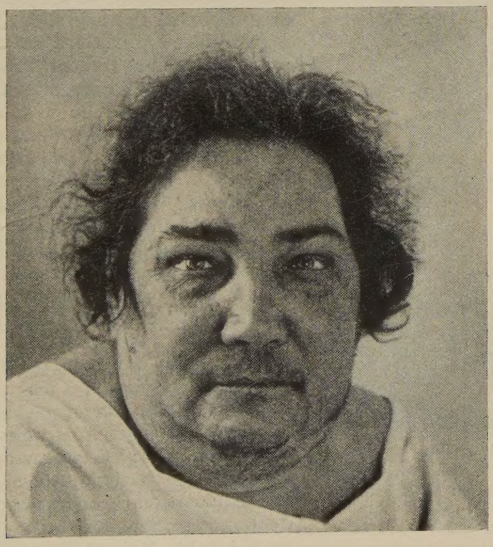

Abb. 1. Vollmondgesicht, Bartbehaarung.

Körperlich: Größe 1,55 m, Gewicht 75 kg. Hochgradige Adipositas, auffallende Fettverteilung im Nacken, Gesicht und Rumpf, vor allen Dingen an den Bauchdecken (Bauchumfang 123 cm), da-

gegen sind die Extremitäten und auch die Hüften von der Fettanlage nicht betroffen. Vollmondgesicht (Abb. 1), Cyanose der Lippen, Dyspnoe bei den leichtesten körperlichen Anstrengungen, leichte ödematöse Schwellungen der Unterlider und der Knöchelgegend. Haut im ganzen verdünnt, an der Oberfläche leicht schuppend, runzelig, trocken, marmoriert von braun lividem Farbton. (Während der Beobachtung mehrfach Gesichtserysipel.) An den Innenseiten der Oberschenkel, über den Schienbeinen, über den Handgelenken, an den seitlichen Partien des Rumpfes schnell auftretende, petechienartige Blutungen. Am Rumpf, am Bauch und an den Mammae zarte, striäähnliche Narben ohne besondere Färbung. Starke Gesichtsbehaarung. Achselhöhlen und Geschlechtsbehaarung reichlich, doch letztere nicht vom männlichen Typus. Keine Klitorisvergrößerung. Starke gleichmäßige Kyphose der Brustwirbelsäule und kompensatorische Lordose der Lendenwirbelsäule (Abb. 2 und 3).

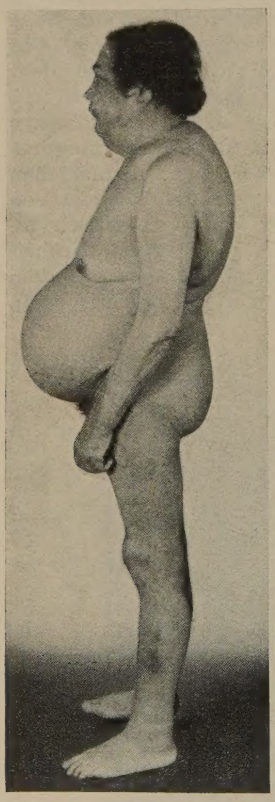

Abb. 2. Fettverteilung an Rumpf, Bauch und Nacken. Glutäalgegend und Extremitäten nicht betroffen. Kyphose.

Symmetrischer, tiefer Thorax, geringe Atemexkursionen, Atemstoß verlängert und abgeschwächt. *Lungen:* Grenzen an normaler Stelle, kaum verschieblich, laute giemende Geräusche, zäher, glasiger Auswurf (Stauung, Bronchitis). *Herz:* M r = 5 cm, M l = 17 cm, Spitzenstoß im 5. ICR. weit nach außen verlagert. Geringe epigastrische Pulsationen. Herztöne regelmäßig, keine Geräusche. 2. PT. und 2. AT. akzentuiert. Puls gespannt, Frequenz anfänglich um 120, nach kardialer Therapie 80 i. d. Min. Der Blutdruck schwankte zwischen 195/105 und 175/80 mm Hg. Venenstauung im Sitzen am Hals sichtbar. Normaler Venenpuls. Venendruck, rechte Cubitalvene 190 mm Wassersäule. EKG. (Dr. SCHLOMKA): Sicher pathologischer Linkstyp. *Bauch:* Leber überragt den Rippenbogen um 4 Querfinger. Milz nicht palpabel. Keine pathologischen Resistenzen, kein Ascites. *Zentralnervensystem:* Pupillen rechts=links, reagieren positiv auf Licht und Konvergenz. Keine Augenmuskellähmungen, kein Nystagmus. Kopfnerven alle intakt. Reflexe: alle normalen seitengleich, keine pathologischen Reflexe. Keine Koordinationsstörungen. Diadochokinese, Sensibilität für alle Qualitäten intakt. Keine Lähmungen, keine Aphasie, keine Apraxie. *Blut:* BSG. (WESTERGREEN) 33/35 mm, auch später immer beschleunigt. Erythrocyten 4 200 000, Hb. 83%, Leukocyten 7200. Eosinophile 1%, Stabkernige 3%, Segmentkernige 64%, Lymphocyten 26%, Gr. Monocyten 6%, Thrombocyten 115 000. Bei

Kontrolluntersuchungen immer dasselbe Bild. Blutungszeit 3 Minuten. Gerinnungszeit: Beginn nach 10 Minuten, Ende nach 18 Minuten. Rumpel-Leede deutlich positiv. Resistenzbestimmung der roten Blutkörperchen: Obere Grenze 0,52%, untere Grenze 0,36% NaCl-Lösung. *Urin:* Spontanglykosurie (Näheres s. Kohlehydratstoffwechsel). Aceton und Acetessigsäure immer negativ. Albumen negativ. Bence-Jonesscher Eiweißkörper wiederholt negativ. Sediment vereinzelt Leukocyten. *Stuhl* o. B. WaR., Kahn- und Meinickesche Reaktion im Blute negativ. *Liquor:* (SOP.) Druck 160/0 mm. Nonne Opalescenz. Pandy (+), Weichbrodt: Spur Opalescenz, Gesamteiweiß $^1/_3{}^0/_{00}$. Eiweißrelation normal. Normomastix und Goldsolreaktion negativ. Zellen $^1/_3$. WaR. negativ bis 1,0.

Ophthalmologische Untersuchung (Dr. VOGELSANG): Papillen gut gefärbt, scharf begrenzt. Gefäße: Ausgesprochene Rigidität, Kaliberschwankungen, Kompression der Venen, Verengerung der

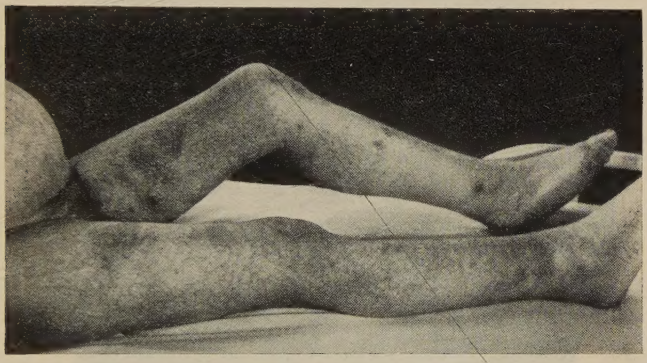

Abb. 3. Marmorierung und Hautblutungen an den dünnen unteren Extremitäten.

Arterien geringen Grades. Keine Blutungen. Keine Herde. Keine Gesichtsfeldausfälle für Weiß und Farben.

Röntgenuntersuchung (Prof. Dr. JANKER): (Die Röntgenaufnahmen waren wegen des Zustandes der Pat. und der hochgradigen Kalkarmut technisch sehr schwierig.) Aufnahmen am 20. II. 1935, am 30. XI. 1935 und am 11. V. 1936. Es ergab sich durchwegs eine leicht fleckige Struktur und starke Kalkarmut des ganzen Schädels, besonders aber der Hypophysengegend, so daß die Sella turcica kaum sichtbar war. Erst bei der letzten Aufnahme im Mai 1936 gelang es den Sattelboden angedeutet darzustellen. Eine Hypophysenvergrößerung ließ sich also röntgenologisch nicht sicher nachweisen (Abb. 4). Die seitlichen Aufnahmen der Wirbelsäule ergaben eine hochgradige Osteoporose mit gleichmäßiger Kyphose der gesamten Brustwirbelsäule und typische Fischwirbelbildung. Bei der zweiten Aufnahme im September 1935 fand sich ein keilförmiger Einbruch des 11. Brustwirbelkörpers, mit Callusbildung am oberen Rande (diese Veränderung war traumatisch bedingt, dadurch, daß die Pat. sich neben einen Stuhl setzte, sie klagte danach über Schmerzen in der Gegend des 11. bis 12. BWD. [Abb. 5]). Die einzelnen Aufnahmen zeigen ein Fortschreiten der Entkalkung, die Fischwirbelbildung wurde im Laufe der Zeit ausgesprochener. Die Wirbel-

körper zeigten zuletzt eine sehr unterschiedliche Höhe. Die Röntgenaufnahme der Hand ergab dagegen keine besondere Kalkarmut. Bei der Lungendurchleuchtung und Aufnahme fanden sich hochstehende schlecht bewegliche Zwerchfelle, liegendes breites Herz, starke Hilusbesetzung und vermehrte Strangzeichnung.

Röntgenologische Veränderungen der Sella waren bei den bisher beschriebenen basophilen Adenomen überhaupt selten, was bei der Kleinheit der Adenome, die gewöhnlich nur einige Millimeter im Durchmesser messen, durchaus verständlich ist. Spontanfrakturen sowohl der Rippen als auch Wirbeleinbrüche wurden bei M. C. oft beobachtet (CUSHINGS Fall 15).

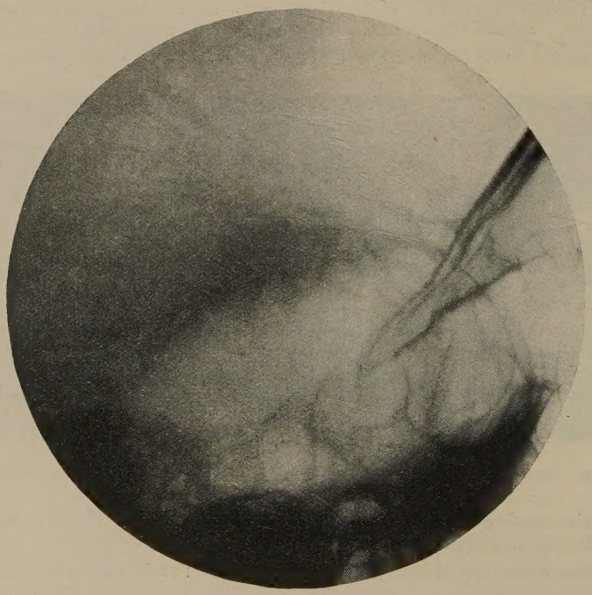

Abb. 4. Sella turcica.

Blutdruck und Nierenfunktion: Der Wasserversuch war bei dem schweren kardialen Dekompensationszustand und bei der starken Glykosurie naturgemäß schwer zu beurteilen wegen der vielen extrarenalen Faktoren. Im Konzentrationsversuch erreichte die Pat. ein spez. Gewicht von 1029 bei zuckerfreiem Urin. Die nüchtern aufgenommene Flüssigkeitsmenge von 1500 ccm wurde nach 7 Stunden in völlig unregelmäßigen Portionen wieder ausgeschieden. Verdünnung bis 1002. Anschließend stark überschießende Diurese. Im Blute bestand keine Retention harnpflichtiger Stoffe. Es fanden sich: Rest-N 36, 1 mg%, Harnsäure 4,2 mg%. Xanthoprotein 26. NaCl 603 mg%. Im übrigen verweise ich noch auf die schon vorher mitgeteilten Blutdruckwerte und auf den Augenhintergrundsbefund. Ein eindeutiges Zeichen für eine Nierenschädigung ließ sich demnach nicht nachweisen. Die anfängliche Blutdruckerhöhung von 195/105 mm Hg ging nach salzfreier Ernährung und medikamen-

töser Herzbehandlung im Rahmen der allgemeinen Besserung auf 155/80 mm Hg zurück.

Trotz der anfänglichen Erhöhung auch des diastolischen Blutdruckes enthält diese Hochdruckform keinen Beweis für eine renale Bedingtheit im Sinne von VOLHARDS blassem Hochdruck. MACMAHON, CLOSE und HASS beschreiben 2 Fälle von M. C., die mikroskopisch in der Niere das Bild der malignen Sklerose VOLHARDS darboten. Doch stehen diese Fälle in der Literatur vereinzelt da. BERBLINGER und Mitarbeiter fanden bei diffuser Glomerulonephritis, maligner

Abb. 5. Untere Brust- und obere Lendenwirbelsäule mit Kalkarmut, Fischwirbelbildung und Einbruch des 11. Brustwirbels.

Sklerose und anderen Nierenleiden eine Vermehrung der basophilen Zellen in der Hypophyse; auch bei essentieller Hypertonie wurde eine Basophilenvermehrung gefunden (KRAUS in 56% der Fälle). Es liegt also nahe, bei diesen auffallenden anatomischen Befunden die Erklärung für den Hochdruck bei M. C. in der hormonellen Wirkung der vermehrten basophilen Zellen zu suchen. CUSHING bringt die Genese des arteriellen Hochdruckes in Zusammenhang mit der bei Hochdruck häufig gefundenen basophilzelligen Einwanderung in den Hinterlappen. Er mißt auch dem basophilen Adenom die entscheidende primäre Bedeutung zu. Nach seiner Hypothese bewirkt die Basophileninvasion eine Aktivierung der Neurohypophyse, und die Hypertonie wäre

dann eine Wirkung des Vasopressins des Hinterlappens. Wie CUSHING, GOETSCH und TRENDELENBURG u. a. nachweisen konnten, wird das Vasopressin durch den Hypophysenstiel in den Liquor des 3. Ventrikels sezerniert und löst nach H. HELLER, CUSHING u. a. eine zentrale Blutdruckwirkung durch Beeinflussung der hypothalamischen Zentren aus. Die Anschauung CUSHINGS findet eine Stütze in dem auffallend günstigen therapeutischen Effekt einer Röntgenbestrahlung der Hypophyse bei M. C. (CUSHING, JAMIN u. a.). Diese Ansicht CUSHINGS wird von KRAUS bestritten, der in den anatomischen Befunden der basophilen Adenome oder der basophilzelligen Invasion in den Hinterlappen nur eine sekundäre, möglicherweise kompensatorische Erscheinung sieht; er verweist hierbei auf das Vorkommen der Basophilenvermehrung bei den verschiedensten Krankheitsbildern, wie z. B. neben den genannten auch bei progressiver Paralyse, chronischem Alkoholismus, syphilitischer Mesaortitis usw., die ohne Hypertonie einhergehen und für deren Beurteilung sich durch die Basophilenvermehrung keineswegs ein einheitlicher Gesichtspunkt ergibt. BAUER sieht auch in der Hypertonie bei M. C. ein Nebennierensymptom, hervorgerufen durch Überproduktion des die Nebenniere stimulierenden interrenotropen Hormons.

Unzweifelhaft bestehen auffallende Zusammenhänge zwischen Hypophyse und Nebennieren. In bezug auf die Hypertonie sei hier nur angeführt die bei basophilem Adenom häufig, allerdings nicht in allen Fällen gefundene Nebennierenrindenhypertrophie. In CUSHINGS Fall 3 fand sich sogar neben dem basophilen Adenom ein Nebennierenrindenadenom. Bei der *Simmondsschen Kachexie*, die primär auf eine Zerstörung des Hypophysenvorderlappens zurückzuführen ist, findet sich so gut wie immer eine sekundäre Nebennierenrindenatrophie, umgekehrt findet sich beim *Morbus Addison*, dem ein primärer Nebennierenschwund zugrunde liegt, eine Abnahme der basophilen Zellen als sekundäre Erscheinung (BERBLINGER). Beide Erkrankungen gehen neben anderem mit einer erheblichen Senkung des arteriellen Blutdruckes einher.

In dem vorliegenden Falle gibt uns die später noch anzuführende Hormonuntersuchung durch den Nachweis des interrenotropen Hormones einen Einblick in den Mechanismus der Blutdruckerhöhung. Der Bauersche Standpunkt findet darin eine Stütze*.

Kohlehydratstoffwechsel: Vom Februar 1935 bis Juni 1935 etwa schwankte der Blutzucker bei Normalkost zwischen 284 und 306 mg%. Die Pat. schied anfänglich bei dieser Kost bis zu 30 g Zucker im Urin aus. Bei einer Kost von 90 g Kh., 64 g Eiweiß und 56 g Fett schwankte der Blutzucker zwischen 176 und 200 mg%;

* Eine Untersuchung des Blutes auf Adrenalin konnte aus äußeren Gründen noch nicht durchgeführt werden.

Tabelle 1.

Dextrose-Belastung		Insulin-Belastung		Adrenalinempfindlichkeit						Hypophysinempfindlichkeit			Praephysonempfindlichkeit	
100 g in 500 ccm Wasser per os		15 Einheiten subcutan		0,5 ccm Suprarenin subcutan			1,0 ccm Suprarenin subcutan			3 V. E. 1 ccm subcutan			3 ccm subcutan	
Zeit	Blutzucker mg %	Zeit	Blutzucker mg %	Zeit	Blutzucker mg %	R. R. mm Hg	Zeit	Blutzucker mg %	R. R. mm Hg	Zeit	Blutzucker mg %	R. R. mm Hg	Zeit	Blutzucker mg %
Nüchtern	231	Nüchtern	279	Nüchtern	240	170/95	Nüchtern	268	175/90	Nüchtern	238	180/105	Nüchtern	200
60 Min. nach Dextrose	355	30 Min. nach Insulin	267	5 Min. nach Suprarenin		175/100	5 Min. nach Suprarenin		180/100	5 Min. nach Hypophysin		175/95	20 Min. nach Praephyson	190
90 ,,	365	60 ,,	243	10 ,,		175/90	10 ,,		170/75	10 ,,		175/95	40 ,,	204
120 ,,	355	90 ,,	223	15 ,,		160/80	15 ,,		165/70	15 ,,		170/95	60 ,,	212
150 ,,	345	120 ,,	215	20 ,,	278	155/70	20 ,,	296	170/75	20 ,,	228	170/95	80 ,,	232
180 ,,	301	150 ,,	197	40 ,,	232	150/70	40 ,,	296	160/65	40 ,,	228	165/90	100 ,,	232
210 ,,	291	180 ,,	171	60 ,,	292	145/70	60 ,,	296	170/65	60 ,,	228	170/90	120 ,,	170
270 ,,	213	210 ,,	165	80 ,,	282	145/65	80 ,,	310	165/65	80 ,,	228	165/90	140 ,,	176
				100 ,,	272	150/70	110 ,,	332	160/65	100 ,,	228	165/90	160 ,,	176
							140 ,,	308	155/55	120 ,,	228	165/90		
							170 ,,	278	155/65	140 ,,	238	170/90		
							200 ,,	274	170/75	160 ,,	238	175/85		
							230 ,,	274	155/80					

der Urin war bei dieser Kost mit 15 E. Insulin zuckerfrei. Im Laufe der Beobachtung trat insofern eine Änderung ein, als die Pat. auch bei kohlehydratreicherer Kost ohne Insulin zuckerfrei blieb bei einem Blutzucker von durchschnittlich 201—240 mg%. Im Laufe der Behandlung sank mit der allgemeinen Besserung der Nüchternblutzucker ab bis auf 140—150 mg% (März 1936); die alimentäre Belastung zeigte aber noch einen Anstieg bis auf 300 mg%. In untenstehender Tabelle sind die Untersuchungsergebnisse nach Dextrosebelastung sowie nach subcutaner Applikation von Insulin, Adrenalin, Hypophysin und Praephyson im einzelnen niedergelegt. Die Blutzuckerbestimmung wurde nach der Methode von Hagedorn-Jensen ausgeführt.

Es findet sich also neben dem erhöhten Nüchternblutzucker eine hochgradige Steigerung nach Dextrosebelastung mit verzögertem Anstieg und Abfall, eine sehr ausgeprägte Insulinempfindlichkeit und eine deutliche Adrenalinempfindlichkeit. Bei der Prüfung mit 1 ccm Suprarenin war Anstieg und Abfall verzögert. Die Blutdruckwerte zeigen nach Suprarenin ein geringes Absinken, wie es von Kylin bei Diabetikern mit Hypertonie als typisches Verhalten beschrieben worden ist. Auf Hypophysin sprach weder Blutzucker noch Blutdruck an, doch zeigt sich nach Präphyson ein langsamer, aber deutlicher Anstieg und dann ein Absinken unter das Ausgangsniveau. Hildebrand hat bei seinem Falle ebenfalls die Präphysonempfindlichkeit geprüft. Er führt das Fehlen einer Präphysonwirkung bei seinem Falle auf zu geringe Dosierung zurück unter Berücksichtigung der Erfahrungen von Lucke. Vielleicht läßt die Tatsache, daß im vorliegenden Falle schon nach 3 ccm Präphyson eine deutliche Wirkung erzielt wurde, auf eine erhöhte Ansprechbarkeit der Nebennieren schließen, was ja nach den vorher schon erörterten Beziehungen zwischen Hypophyse und Nebennieren durchaus verständlich wäre.

Lucke, der den Begriff des kontrainsulären Hormons der Hypophyse prägte, lokalisiert die Produktion des Hormons in die eosinophilen Zellen und stützt sich im wesentlichen auf das Vorkommen von Hyperglykämie und Glykosurie bei Akromegalie, bei der ja eine Eosinophilenvermehrung oder ein eosinophiles Adenom gefunden wird, ferner auf das gegenteilige Verhalten des Blutzuckers bei Unterfunktionszuständen der Hypophyse, nämlich der Simmondsschen Kachexie und dem hypophysären Zwergwuchs. Er stellt sich den Mechanismus der Wirkung des kontrainsulären Hormons durch den Eintritt des Hormons in den Liquor und direkten Angriff im Zuckerzentrum ferner via Sympathicus, Adrenalinsekretion vor. Es ist wahrscheinlich identisch mit dem Wachstumshormon Evans, ferner auch mit der diabetogenen Substanz Houssays, dessen zahlreiche Tierversuche die Erwägungen Luckes von dem Antagonismus zwischen Hypophysenvorderlappen und Inselapparat bestätigen. Möglicherweise ist es auch noch identisch mit der adrenalotropen Substanz, die Anselmino, Herold und Hoffmann aus dem Vorderlappen isolieren konnten, und die eine Hypertrophie des Nebennierenmarkes mit Schwund der Chromierbarkeit und vermehrter Vakuolenbildung, die nach Staemmler auf

eine vermehrte Zelltätigkeit hinweisen, im Tierexperiment bewirkt; ferner auch eine Steigerung des Blutzuckers. Anselmino und Hoffmann fanden ferner in der Hypophyse ein Kohlehydratstoffwechselhormon, das eine Verminderung des Leberglykogens hervorruft. Dieses Hormon sowie das Fettstoffwechselhormon derselben Autoren fand sich in vermehrter Menge im Nüchternblut bei Diabetikern. Das mangelnde Glykogenfixationsvermögen und die vermehrte Ketonkörperbildung der Diabetiker werden durch die Wirkung dieser Hormone erklärt. Anselmino und Hoffmann messen demnach der Hypophyse eine ganz andere Bedeutung für das Zustandekommen des Diabetes mellitus zu wie Lucke, der nur eine bestimmte Gruppe von Diabeteserkrankungen als hypophysär bedingt ansieht.

In bezug auf den Diabetes bei M. C. neigt Cushing selbst zu der Ansicht, daß es sich um eine besondere Wirkung des Hypophysenvorderlappens handelt, wie auch bei der Akromegalie, auf Grund einer verminderten Insulinempfindlichkeit und der überraschenden Besserung des Diabetes nach der Hypophysenbestrahlung bei einem von ihm veröffentlichten Fall (Fall 11). Zur Charakterisierung des hypophysären Diabetes sei noch kurz angeführt, daß er sich nach Lucke durch geringe Insulinempfindlichkeit und geringe alimentäre Beeinflußbarkeit sowie geringe Ansprechbarkeit auf Adrenalin auszeichnet. Diese Merkmale sind in dem vorliegenden Falle, wie aus der Tabelle hervorgeht, nicht vorhanden. In bezug auf die Insulinempfindlichkeit, die Dextrosebelastung und die Adrenalinempfindlichkeit verhält er sich wie ein rein insulärer Diabetes. Er weist daneben aber auch mehrere Merkmale einer hypophysären Beteiligung auf, erstens die hohe Nierenschwelle, die zuletzt bei einer Blutzuckersteigerung bis zu 300 mg% noch nicht erreicht war, zweitens die überraschende spontane Besserung, die durchaus nicht der allgemeinen Besserung durch die Therapie entspricht und die anscheinend doch weitgehend unabhängig ist von der diätetischen Einstellung und der Insulinmedikation. Es scheint sich hier um einen schubweisen Verlauf zu handeln, wie er ja auch bei der Akromegalie beobachtet wurde.

Fett- und Lipoidstoffwechsel: (Die Untersuchungen wurden durch das Laboratorium des Herrn Prof. Bürger, Med. Universitätspoliklinik Bonn a. Rh., ausgeführt.) Die Analysen ergaben am 10. XII. 1935 für Gesamtfett 14,6 g, für Gesamtcholesterin 3,09 g, für freies Cholesterin 1,2 pro 1000 ccm Serum. Ferner wurde eine Ölcholesterinbelastung nach Bürger durchgeführt. Es wurden morgens nüchtern 100 g Olivenöl mit 5 g Cholesterin gegeben. Resultat: 1000 ccm Serum enthielten:

Es findet sich also eine bedeutende Vermehrung des Blutfettes, doch sind auch die Lipoide erheblich vermehrt. Das Verhältnis des freien Cholesterins zum Estercholesterin ist zugunsten des freien Cholesterins verschoben (normalerweise beträgt das Estercholesterin 70% des Gesamtcholesterins).

Tabelle 2.

Serum	Nüchtern ziemlich stark getrübt g	Nach 4 Std. stark getrübt g	Nach 8 Std. ziemlich starke Trübung g	Nach 24 Std. leichte Trübung g
Gesamtfett	17,925	21,025	19,975	18,175
Gesamtcholesterin	3,400	3,975	3,306	3,328
Freies Cholesterin	1,716	1,844	1,772	1,640
Estercholesterin	1,684	2,131	1,534	1,598
Fettsäuren d. fr. Cholesterinester	1,116	1,413	1,007	1,059
Phosphatide	3,276	3,938	3,570	3,578
Restfett	10,133	11,699	12,092	10,300
Verhältnis d. fr. zu Estercholesterin	1:0,98	1:1,1	1:0,9	1:0,97

Dieses Verhältnis wird durch die Ölbelastung nicht wesentlich beeinflußt, wie es von Bürger als normales Verhalten angegeben wird. Es fehlt aber hier eine nennenswerte alimentäre Steigerung des Cholesterins, die beim Normalen nach 4 Stunden das Doppelte des Ausgangswertes erreicht. Ebenso ist eine alimentäre Steigerung des Blutfettes, die das Zwei- bis Dreifache des Ausgangswertes beim Stoffwechselgesunden betragen kann, nur in geringem Maße vorhanden. Auch die absolute Steigerung bei den hohen Fettwerten im Blute von 3,1 g nach 4 Stunden ist äußerst gering. Die Phosphatide sind ebenfalls erhöht und lassen eine Steigerung, die beim Gesunden nach der Ölcholesterinbelastung eintritt, vermissen. Die geringe Steigerung des Blutfettes bei der Belastung ist möglicherweise durch eine beschleunigte Abwanderung der Fette in die Gewebe zu erklären. Die Fettbelastungskurven verlaufen im allgemeinen bei Fettsüchtigen flacher als bei Normalen (Raab, Borruso).

Zur Erklärung der Hyperlipämie und Hyperlipoidämie können verschiedene klinische Momente in unserem Falle herangezogen werden. Erstens besteht ein hochgradiger Diabetes, der aber nicht die alleinige Ursache für die bedeutende Fettvermehrung im Blute darstellen kann, da es noch nicht zu einer nennenswerten Acidose geführt hat, bei der ja im allgemeinen erst eine hochgradige Lipämie beim Diabetes gefunden wird; ferner ließ sich bei einigen in der Literatur veröffentlichten *Cushing-Fällen* mit nicht nachweisbarem oder nur latentem Diabetes schon eine deutliche Cholesterinämie nachweisen. Zweitens sei noch hingewiesen auf die auffallenden anatomischen Befunde einer Basophilenvermehrung in der Hypophyse bei Fettsucht und Hypertonie, die beide sehr oft mit Hypercholesterinämie einhergehen können (Kraus, Traube, Zeynek, Westphal, Myassnikow, Pribram, Klein u. a.), im Hinblick auf die gleichen Symptome bei M. C. Für die Fettsucht und den Hypogenitalis-

mus beim basophilen Adenom sind die Versuche von I. W. Schultze bemerkenswert, der bei kastrierten Rattenweibchen dann eine Basophilenvermehrung fand, wenn sie nach der Kastration fettsüchtig geworden waren. Diese Gesichtspunkte sprechen für einen bestimmten hormonellen Mechanismus der Fettstoffwechselstörung bei M. C.

Es sind bisher in der Hypophyse bekannt das Fettstoffwechselhormon von Anselmino und Hoffmann, das identisch ist mit dem von Magistris als Orophysin bezeichneten, ketonkörper-vermehrenden Hormon, und das Lipoitrin (Raab). Raab stellt sich die Wirkung dieses Hormons auf nervösem Wege vor via tuber cinereum, Halsmark, Splanchnicus. Es bewirkt eine Blutfettsenkung und eine Fettanreicherung in der Leber, während das Orophysin die Fettverbrennung in der Leber befördert. Er fand bei Fettsüchtigen eine abgeschwächte oder fehlende Lipoitrinwirkung auf den Blutfettgehalt. In seinen Tierexperimenten konnte er nach operativer oder pharmakologischer Ausschaltung der diencephalen Stoffwechselzentren (Tuber cinereum) ebenfalls einen fehlenden Lipoitrineffekt feststellen. Danach kann man sich die hormonelle Genese der Fettsucht durch die Annahme einer primären Störung der hypothalamischen Angriffspunkte des Lipoitrins oder aber einer ungenügenden oder fehlerhaften Produktion und Sekretion des Fettstoffwechselhormons vorstellen. An erstere Möglichkeit muß in dem vorliegenden Falle bei der hochgradigen Arteriosklerose gedacht werden, denn nach der Anamnese standen im Beginn der Erkrankung die Verwirrtheitszustände im Vordergrunde des Krankheitsbildes, die möglicherweise auf eine hochgradige Sklerose hinweisen könnten. Man müßte demnach vielleicht auch an eine primäre Zwischenhirnstörung denken. Dieser Gesichtspunkt kommt auch für die Erklärung der Kohlehydratstoffwechselstörung und vielleicht auch für die Hypertonie in Betracht. Cushing selbst denkt an eine gestörte Sekretion des Hormons und deren Auswirkung auf das Zwischenhirn. Die typische Fettverteilung beim M. C. ist dadurch keineswegs geklärt. Der bei Hypophysen-Zwischenhirnstörungen im allgemeinen gefundene Fettsuchtstyp der Dystrophia adiposogenitalis bietet ein ganz anderes Bild. Bauer und Mitarbeiter fassen auch die Fettsucht als sekundäres Nebennierensymptom auf und führen hier besonders den virilen Typ der Fettsucht als Zeichen des Interrenalismus an. Der Kraussche Standpunkt, der der Fettstoffwechselstörung eine zentrale Bedeutung im Zustandekommen des M. C. beimißt, wurde eingangs schon erörtert.

Eiweißstoffwechsel: Die Stickstoffausscheidung im Urin betrug bei mehrtägigen Untersuchungen bei konstanter Kost von 65 g Eiweiß 8—8,5 g. Die Ausfuhr von Eiweiß entspricht mithin der Eiweißaufnahme. Ferner sei noch auf den nicht erhöhten Rest-N im Blute hingewiesen.

In Cushings Fall 11 ist eine erhebliche N-Mehrausscheidung vorhanden. Hildebrand stellt in seinem Fall eine normale Eiweißbilanz fest. Bisher liegen weitere Untersuchungen des Eiweißstoffwechsels bei M. C. nicht vor. Eine schwerere Störung des Eiweißstoffwechsels scheint nicht vorhanden zu sein. Nach Houssay wird der exogene Eiweißstoffwechsel durch die Hypophyse nur wenig beeinflußt.

Gesamtstoffwechsel: Grundumsatzbestimmungen:

Datum	Sollwert	Istwert
27. III. 1935	1350 Cal.	1650 Cal. = + 22%
9. V. 1935	1365 Cal.	1520 Cal. = + 11%
26. IX. 1935	1380 Cal.	1640 Cal. = + 18%

Die verschiedenen Untersuchungen der spezifisch dynamischen Wirkung ergaben wegen der starken kardialen Dekompensation und vor allem auch wegen des psychischen Zustandes anfänglich nicht brauchbare Werte. Mit der allgemeinen Besserung konnte auch diese Untersuchung einwandfrei durchgeführt werden. Sie ergab am 21. IV. 1936: Sollwert 1370 Cal.

Istwert	1600 Cal. = + 16%
1 Stunde nach Frühstück	1670 Cal. = + 21%
2 Stunden nach Frühstück	1870 Cal. = + 37%
3 Stunden nach Frühstück	1730 Cal. = + 25%
4 Stunden nach Frühstück	1730 Cal. = + 25%

Die Resultate, die bisher bei *Cushing-Fällen* über den Grundumsatz vorliegen, sind sehr uneinheitlich, was wohl zum größten Teil auf die vielseitige Beeinflußbarkeit des Grundumsatzes zurückzuführen ist. Es sei hier nur kurz erwähnt die Steigerung des Grundumsatzes bei Hypertonie und bei kardialen Insuffizienzzuständen, die ja besonders beim M. C. in Betracht kommen. Inwieweit hier das thyreotrope Hormon der Hypophyse (Loeb, Löser u. a.) in Betracht kommt, ist bei den wechselnden Befunden von Grundumsatzsenkung und Grundumsatzsteigerung bei den bisher veröffentlichten Fällen von M. C. noch nicht zu entscheiden. Auch die pathologisch-anatomischen Befunde in der Thyreoidea bei den von Cushing veröffentlichten Fällen sind sehr verschieden und wenig charakteristisch.

Calcium-Phosphorstoffwechsel: Die Calciumbestimmung im Mai 1935 ergab im Serum 8,86 mg%. Weitere Analysen durch Herrn Prof. Dr. Deuticke vom Physiologischen Institut der Universität Bonn a. Rh. ergaben:

	9. VIII. 1935	21. XII. 1935
Ca-Gehalt im Serum	9,3 mg%	7,92 mg%
Anorg. P im Blute	2,69 mg%	2,99 mg%
Säurelösl. P im Gesamtblut	13,94 mg%	29,01 mg%
Gesamt-P im Gesamtblut	43,89 mg%	40,46 mg%

berechnet als P in 100 ccm Blut.

Nach diesen Befunden bewegt sich also der Calciumgehalt des Serums an der unteren Grenze der Norm. Der Wert vom 21. Dezember 1935 mit 7,95 mg % ist schon leicht erniedrigt. Der anorganische Phosphor entspricht ebenfalls der unteren Grenze der Norm (normal 3,32 mg %), während der organische Phosphor, der sich aus den angegebenen Zahlen ergibt, mit 41,20 mg % im August und mit 37,47 mg % im Dezember beide Male deutlich erhöht ist (Normalwert = 22,29 mg %). Eine Verschiedenheit an den beiden Untersuchungstagen weist hauptsächlich der säurelösliche Phosphor auf: im August 13,94 mg %, im Dezember 29,01 mg % (Normalwert nach Laszlo: 50,70 mg % P_2O_5 = 11,09 mg % P). Bei gleichbleibendem anorganischen Anteil ist dieser Unterschied also durch die Änderung des organischen Anteils des säurelöslichen Phosphors (= labiler Phosphor) bedingt. Da der Gesamtphosphor ungefähr gleich bleibt, macht der Lipoidphosphor diese Verschiebung im umgekehrten Verhältnis mit.

Bei Bewertung dieser Befunde ist zunächst der osteoporotische Prozeß zu nennen, dann aber auch die Herzinsuffizienz zu berücksichtigen, bei der es gewöhnlich zu einer Hyperphosphatämie — besonders des organisch säurelöslichen Phosphors — kommt (Laszlo und Géreb). Ferner ist die Erhöhung der Phosphatide im Serum in Rechnung zu stellen. Die Hypocalcämie paßt nicht zu dem Bilde der Überfunktion der Nebenschilddrüsen, wie sie von Cushing und auch von Hildebrand auf Grund einer genauen Untersuchung des Calcium-Phosphorstoffwechsels bei dem von ihm veröffentlichten Fall angenommen wird. Anselmino und Hoffmann fanden nämlich in der Hypophyse ein nebenschilddrüsenstimulierendes Hormon, das neben einer Vergrößerung der Nebenschilddrüsen mit einer charakteristischen cellulären Veränderung auch eine Erhöhung des Calciumspiegels zur Folge hat. Rutishauser bezieht die pituitäre Osteoporose auf ein Darniederliegen des Knochenanbaues bei normalem Abbau durch mangelnde Osteoplastentätigkeit und bezieht sie auf eine direkte Wirkung des basophilen Adenoms; er stellt sie in Gegensatz zu der osteoklastischen Zerstörung bei Hyperparathyreoidismus.

Hormonuntersuchungen: 1. *Interrenotropes Hormon* (Untersuchung Dr. habil. Jores, Rostock). Bei der ersten Untersuchung im November 1935 reagierte eine Gruppe von 5 infantilen weißen Mäusen mit einer Vergrößerung der Nebennieren um über 50 %. Auch der Harn bewirkte eine ebenso starke Vergrößerung. Zweite Untersuchung im Mai 1936: der Serumextrakt ergab wiederum eine deutliche Erhöhung des Nebennierengewichtes der infantilen Maus; dieses Serum erwies sich diesmal als besonders toxisch. Von den 5 angesetzten Versuchstieren sind 4 gestorben. Daraufhin wurde nochmals eine Prüfung durch Verfütterung des Serums angesetzt mit dem Ergebnis, daß sich auch jetzt eine wesentliche Vergrößerung des Nebennierengewichtes feststellen ließ. Der Harn enthielt unverdünnt große Mengen corticotropen Hormones (Methode s. Jores).

Die hier untersuchte nebennierenstimulierende Wirkung wird auf die vermehrte Produktion des interrenotropen Hormons der Hypophyse zurückgeführt. Nach Jores ist in dem Wirkungsmechanismus dieses Hormons in der Hauptsache die Wirkung des corticotropen Hormons und auch — allerdings nur in geringem Maße — die des adrenalotropen Hormons Anselmino und Hoffmanns einbegriffen. Wie Jores kürzlich mitteilte, verfügt er über insgesamt 5 Fälle von M. C., die in Beziehung auf das corticotrope Hormon dasselbe Verhalten aufwiesen. Auch fand er bei schwerem essentiellen Hypertonus eine Vermehrung des corticotropen Hormons. Die Bildung des interrenotropen Hormons wird von den meisten Autoren in die basophilen Zellen verlegt (Bauer, Kraus, Jores, Berblinger u. a.).

Da bei der essentiellen Hypertonie wie auch beim M. C. eine Vermehrung der basophilen Zellen der Hypophyse gefunden wird, ist die vermehrte Bildung des interrenotropen Hormons bei diesen Erkrankungen leicht erklärlich. Diese Untersuchungsergebnisse stimmen mit den klinischen Symptomen des Interrenalismus bei M. C. überein, und auch die Hypothese Bauers findet in diesen Befunden eine Stütze.

2. *Melanophorenhormon* (*Mh.*) (Untersuchung Dr. habil. Jores, Rostock): Die Untersuchung im November 1935 ergab im Blute 2 Einh. pro Liter, im April 1936: 1 Einh. pro Liter, Werte, wie sie beim Gesunden gefunden werden. Die Untersuchung des Harnes ergab im November eine stark positive Reaktion bis zu einer Verdünnung von 1 : 600.

Die Beurteilung dieser Diskrepanz ist sehr schwierig, besonders unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Melanophorenreaktion an der isolierten Froschhaut, die hier angewandt wurde, nur mit Einschränkung als spezifisch bezeichnet werden kann (Trendelenburg, Jores, Zondeck, Krohn). Dieser Harnbefund soll deshalb vorerst nur registriert werden. Auf eine vermehrte Bildung und Ausscheidung des Mh. soll noch nicht geschlossen werden. Jores hält die vermehrte Bildung des Mh. bei M. C. für wahrscheinlich. Bei einem von ihm veröffentlichten Falle konnte er auch die Vermehrung des Mh. im Blute nachweisen. Welche Bedeutung dem Mh. beim Menschen zukommt, ist noch nicht geklärt. Bei M. C. finden sich deutliche Pigmentveränderungen, und zwar eine braunlivide Verfärbung der Haut. Raab führt diese auf eine Störung im Pigmenthaushalt zurück. Als Bildungsstellen werden beim Menschen die basophilen Zellen angesehen (Jores, A. Roth).

3. *Sexualhormone:* Die Untersuchungen wurden durch das Hormonlaboratorium der Universitätsfrauenklinik zu Bonn (Prof. Dr. Haupt) ausgeführt. Sie ergaben bei der Aschheim-Zondekschen Reaktion im Serum sowie im Urin die positive Reaktion I. Im Zisternenliquor hingegen waren weder gonadotropes noch Follikelreifungshormon nachweisbar.

Cushing selbst räumt dem gonadotropen Hormon eine führende Rolle in der Genese des M. C. ein. Er versuchte, gemeinsam mit Thompson, das Krankheitsbild bei Ratten und bei Hunden zu erzeugen. Es ergaben sich hier auch schwere hormonelle Störungen mit Zurückbleiben des Wachstums, Fettsucht, Störungen der Keimdrüsen usw., doch fehlten Diabetes, Hypertonie und andere Symptome. Cushing sieht besonders in der Amenorrhöe bei M. C. ein Zeichen für die Überproduktion des übergeordneten Sexualhormons. Berblinger führt die bei verschiedenen hypophysären Krankheitsbildern gefundene genitale Dystrophie auf eine Insuffizienz der basophilen Zellen zurück. Er weist auf den Widerspruch hin, der sich aus dem Bestehen einer genitalen Dystrophie bei dem gleichzeitigen Vorhandensein eines basophilen Adenoms ergibt. Tatsächlich ist nach dem heutigen Stand des Wissens diese Tatsache schwer zu erklären, wenn man voraussetzt, daß die übergeordneten Sexualhormone in den basophilen Zellen gebildet werden (Berblinger, Zondeck, Cushing u. a.). Demnach müßte man eine vermehrte Bildung von keimdrüsenstimulierendem Hormon durch die aus biologisch vollwertigen Zellen bestehenden Adenome erwarten, klinisch ebenfalls eher eine Anregung der Geschlechtsdrüsenfunktion. Eine Stimulierung der Keimdrüsen bei M. C. ist nur in einigen Fällen gefunden worden, so in Fall 7 Cushings, der eine Hyperthrophie der Ovarien aufwies, und in einem Fall von Hilding Bergstrand, wo sich Follikelreifung, Blutpunkte und Follikelluteinisierung fand. Auch wurde noch nicht über Vermehrung von Prolan A und B im Blute von jugendlichen Cushing-Kranken berichtet. Im Harn fand Cushing einmal Prolan A-Ausscheidung bei einem Mädchen. Schilling berichtet über vermehrte Prolan A-Ausscheidung bei einem Jungen mit M. C. Hoff, Koeck, Molnar, Urban fanden in 2 Cushing-Fällen Prolan A im Liquor. Es bleibt demnach noch manche Frage offen. Bauer sieht auch in der Amenorrhöe ein Zeichen des Interrenalismus und stützt sich u. a. auf die Beobachtung von H. O. Neumann, der in mehreren Fällen von ausgesprochenem Virilismus bei jugendlichen Frauen mit hypoplastischem Genitale und Hypertrichose eine positive Aschheim-Zondecksche Schwangerschaftsreaktion gefunden hat.

Im vorliegenden Falle wird die Bedeutung der positiven Prolan A-Befunde im Serum und im Harne eingeschränkt durch die Tatsache, daß es sich um eine Patientin im postklimakterischen Alter handelt, wo ja physiologischerweise vermehrte Prolan A-Ausscheidung gefunden wird (Oesterreicher und Hamburger).

Differentialdiagnose: Die verschiedenen differentialdiagnostischen Gesichtspunkte, die gelegentlich schon gestreift wurden, sollen kurz noch einmal angeführt werden. Die

größte Schwierigkeit liegt wohl in der Abgrenzung gegen das Krankheitsbild des Interrenalismus. Bauer, Medvei und Wermer, die die einzelnen Symptome des M. C. einer eingehenden differentialdiagnostischen Betrachtung unterzogen haben, sind auf Grund der Bauerschen Hypothese vom sekundären Interrenalismus der Ansicht, daß kein absolut sicheres Unterscheidungsmerkmal besteht, es sei denn, daß einwandfreie röntgenologische Sellaveränderungen unter Umständen mit entsprechenden ophthalmologischen Befunden oder aber ein sicherer Palpationsbefund oder ein entsprechender pyelographischer Befund nachweisbar sind. Den größten Wert als typisches Zeichen für M. C. mißt die Mehrzahl der Autoren der typischen Osteoporose mit typischer cervicodorsaler Kyphose sowie den Striae distensae bei. Schilling bezeichnet die Striae als ein hypophysäres Symptom. Allerdings scheinen auch die Nebennieren eine Rolle bei der Entstehung der Striae zu spielen, wie aus der Mitteilung von Horneck hervorgeht, dem die experimentelle Erzeugung der Striae durch Injektion von Nebennierenrindenhormon gelang. Weitere wichtige Unterscheidungsmerkmale sollen die Fettsucht sein, die beim M. C. ausgeprägter als beim primären Interrenalismus sein soll; ferner die Geschlechtsumstimmung, besonders der Virilismus bei Frauen (Vergrößerung der Klitoris), die beim sekundären Interrenalismus deutlicher hervortreten soll als beim M. C. Im vorliegenden Falle konnte die Röntgenuntersuchung der Sella die Frage nicht klären. Ein pathologischer Palpationsbefund ließ sich im Abdomen nicht feststellen. Die klinischen Symptome des M. C. sind aber in so klassischer Weise vorhanden, besonders auch die differentialdiagnostisch wichtigen mit Ausnahme der Striae, daß an der Diagnose M. C. kein Zweifel bestehen kann. Nach Medvei und Wermer besteht ferner die Möglichkeit der Verwechslung mit geschlechtsumbestimmenden Eierstockstumoren, doch sind bei dieser Erkrankung wesentliche Symptome des M. C. nicht vorhanden, wie z. B. die Hypertonie, die Osteoporose und die Fettsucht. Im vorliegenden Falle ergab außerdem die gynäkologische Untersuchung keinen pathologischen Befund (Prof. Haupt). Sehr auffallend sind die Befunde von Turnbull, Leyton und Bratton, die in 2 Fällen, die klinisch das Bild des M. C. darboten, autoptisch ein Thymus-Ca. fanden. Auch fand sich Mitbeteiligung anderer inkretorischer Drüsen. Es wäre denkbar, daß dem Nachweis des vermehrten corticotropen Hormons für die Abgrenzung des M. C. vom primären Interrenalismus eine entscheidende differentialdiagnostische Bedeutung zukommt.

Zusammenfassung: Es wird ein Fall von *Morbus Cushing* beschrieben, der folgende typische Veränderungen aufweist: 61jähr. Frau mit Fettsucht vom virilen Typ und Vollmondgesicht, Hautblutungen, positiver *Rumpel Leede*, Verminde-

rung der Thrombocyten, trockene braunlivide, leicht schilfernde Haut mit verdünnter Epidermis und Neigung zu Erysipel. Atrophische Striae, Hypertrichose mit besonders starker Bartbehaarung, Polyphagie und Polydipsie.

In besonderen Untersuchungen fand sich ferner:

1. eine Demenz mit mnestischen Störungen, stumpf-euphorischer Stimmungslage, Verwirrtheitszuständen und ängstlich depressiven Verstimmungszuständen;

2. röntgenologisch keine Sellaveränderung im Sinne eines Tumors;

3. arterielle Hypertension vom Charakter des roten Hochdruckes mit fehlender Nierenschädigung;

4. ein außerordentlich hochgradiger Diabetes, der in bezug auf Dextrosebelastung, Insulin und Adrenalinempfindlichkeit die Merkmale des insulären Diabetes aufwies, der aber bezüglich der Ansprechbarkeit auf Praephyson, der hohen Nierenschwelle, der spontanen Schwankungen im Verlaufe und der geringen Beeinflußbarkeit durch Diät auf eine hypophysäre Beteiligung hinweist;

5. eine bedeutende Hyperlipämie, Hypercholesterinämie und Hyperphosphatidämie, Verschiebung des Verhältnisses vom freien zum Estercholesterin, außerordentlich geringe Beeinflußbarkeit durch Fettbelastung;

6. eine Erhöhung des Grundumsatzes und eine deutliche spezifisch-dynamische Wirkung;

7. keine erkennbaren Störungen des Eiweißstoffwechsels;

8. eine leichte Hypocalcämie und eine Vermehrung des organischen Phosphors bei annähernd normalem anorganischem Phosphor;

9. röntgenologisch eine hochgradige Osteoporose des Schädels, vorwiegend der Hypophysengegend, ferner der Brustwirbelsäule mit Fischwirbelbildung und traumatischem Wirbeleinbruch;

10. ein positiver Prolan A-Befund im Serum und im Harn. Im Liquor dagegen ein negativer Befund;

11. ein normaler Gehalt an Melanophorenhormon im Serum, eine fragliche Erhöhung im Harn;

12. eine hochgradige Erhöhung des interrenotropen Hormons im Serum und im Harn;

13. an Hand der Literatur wird die Bedeutung der einzelnen Befunde eingehend besprochen.

Literatur: Anselmino u. Hoffmann, Arch. Gynäk. **157**, 86 (1934) — Klin. Wschr. **1931**, 2380 u. 2383. — Anselmino, Hoffmann u. Herold, Klin. Wschr. **1933**, 1944, 1245, 1435 u. 1436 — **1934**, 44, 45, 209, 1048, 1052 u. 1724. — J. Bauer, Fol. med. (Napoli) **1933**, 1345 — Dtsch. med. Wschr. **1933**, 565 — Klin. Wschr. **1933**, 1553; **1934**, 281; **1935**, 361. — Berblinger, Handb. inn. Sekr. 1932, S. 910 — Klin. Wschr. **1932**, 1329 — Zbl. Path. **1919**, 1617. — Borruso, Klin. Wschr. **1935**, 1746. — Hilding Bergstrand, Virchows Arch. **293**, 413 (1934). — van Buchem, Z. klin. Med.

127, 292 (1934). — M. Bürger, Verh. Ges. inn. Med. **1931**. — M. Bürger u. Habs, Z. exper. Med. **56**, 652 (1927). — H. Cushing, Pituitary Body, Hypothalamus and Parasympathetic Nervous System. Baltimore: Charles C. Thomas 1932. — H. Cushing u. Thompson, Proc. roy. Soc. **115**, 88 (1934). — Dattner, Sitzg psych.-neur. Ges. Wien, November 1933. — H. Eitel, G. Löhr, A. Loeser, Klin. Wschr. **1932**, 1776. — H. Eitel, G. Löhr, A. Loeser u. Krebs, Klin. Wschr. **1933**, 615. — C. Fahrig u. Wacker, Klin. Wschr. **1932**, 886. — Ch. Hamburger, Klin. Wschr. **1933**, 934. — H. Heller, Klin. Wschr. **1934**, 241. — Hoff, Koek, Molnar, Wien. klin. Wschr. **1934**, 584. — K. H. Hildebrand, Klin. Wschr. **1935**, 951. — Horneck, Sitzg Dtsch. Ges. inn. Med. **1936**. — Houssay, Klin. Wschr. **1932**, 1529; **1933**, 773. — Jamin, Münch. med. Wschr. **1934**, 1045 u. 1085. — Jores, Z. exper. Med. **87**, 266 (1933) — Klin. Wschr. **1932**, 2116; **1933**, 1989; **1934**, 1269; **1935**, 1348; **1936**, 841. — E. J. Kraus, Klin. Wschr. **1934**, 487 — Med. Klin. **1933**, 449 u. **1935**, 1641. — E. J. Kraus u. Traube, Virchows Arch. **268**, 315 (1928). — Kylin, Zbl. inn. Med. **1922**, 329. — Laszlo, Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **44** (1932). — Laszlo u. Gereb, Klin. Wschr. **1932**, 800. — Leyton, Turnbull u. Bratton, J. of Path. **34**, 635 (1934). — A. Loeser, Klin. Wschr. **1933**, 1614 — Arch. f. exper. Path. **166**, 693 (1932). — Lucke, Erg. inn. Med. **46**, 94 (1934) — Arch. f. exper. Path. **170**, 166 (1933). — Mac Mahon, Close u. Hass, Amer. J. Path. **10**, 177 (1934). — Medvei u. Wermer, Med. Klin. **1934**, 992. — Medvei u. Bauer, Dtsch. med. Wschr. **1932**, 1594 u. 1636. — Mjassnikow, Ztschr. Klin. Med. **105**, 228 (1927). — H. O. Neumann, Klin. Wschr. **1934**, 1278. — Österreicher, Klin. Wschr. **1932**, 813 u. **1933**, 538 u. 869. — Pribram u. Klein, Med. Klin. **1924 I**, 572. — Raab, Wien. klin. Wschr. **1934**, 1034 u. 1284 — Erg. inn. Med. **46**, 452 (1934) — Klin. Wschr. **1934**, 281. — Rutishauser, Dtsch. Arch. klin. Med. **175**, 640 (1933). — Schilling, Med. Welt **1936**, 183, 219 u. 259. — A. W. Schultze, Arch. Gynäk. **158**, 555 (1934). — Simmonds, Dtsch. med. Wschr. **1916**, 190. — Staemmler, Beitr. path. Anat. **91**, 30 (1933). — Walters, Wilders u. Kepler, Ann. Surg. **100**, 670 (1934). — Westphal, Ztschr. Klin. Med. **101**, 585 (1925). — B. Zondek, Klin. Wschr. **1932**, 1839 u. **1933**, 22. — B. Zondek u. Krohn, Klin. Wschr. **1932**, 405, 849 u. 1293.

Lebenslauf.

Geboren als Sohn des Oberveterinärs Carl Schmidt zu Hanau a. Main am 16. November 1906, absolvierte ich die Oberrealschule zu Hanau a. Main. Nach bestandener Reifeprüfung im Jahre 1927 studierte ich zunächst an den Universitäten Freiburg und München und legte dortselbst im 5. Semester meine Vorprüfung ab. Die klinischen Semester studierte ich an den Universitäten Köln a. Rhein, München und Frankfurt a. Main. Nach vollständig bestandener ärztlicher Prüfung im Semester 1933/34 war ich als Medizinalpraktikant und Volontärassistent an der Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a. Main tätig. Seit April 1935 bin ich als Assistenzarzt der Heil- und Pflegeanstalt zu Bonn a. Rhein angestellt.

Druck der Spamer A.-G. in Leipzig. — Printed in Germany.